

Version 4.2, 04/2021

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Monofer 100 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén milliliter oplossing bevat 100 mg ijzer als ijzer(III)derisomaltose

Een 1 ml injectieflacon/ampul bevat 100 mg ijzer als ijzer(III)derisomaltose

Een 2 ml injectieflacon/ampul bevat 200 mg ijzer als ijzer(III)derisomaltose

Een 5 ml injectieflacon/ampul bevat 500 mg ijzer als ijzer(III)derisomaltose

Een 10 ml injectieflacon/ampul bevat 1000 mg ijzer als ijzer(III)derisomaltose

Een dosis ijzer van 100 mg ijzer bevat tot 9,4 mg (0,41 mmol) natrium, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Donkerbruine, ondoorzichtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Monofer is geïndiceerd voor de behandeling van ijzergebrek in de volgende gevallen:

- als orale ijzerpreparaten geen effect hebben of niet gebruikt kunnen worden
- als er een klinische noodzaak is ijzer snel toe te dienen

De diagnose moet gebaseerd zijn op laboratoriumtests. Met betrekking tot acuut bloedverlies is hemoglobine voldoende als diagnostische laboratoriumtest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten moeten tijdens en na elke toediening van Monofer nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties. Monofer mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. De patiënt moet ten minste gedurende 30 minuten na elke injectie met Monofer geobserveerd worden op het optreden van bijwerkingen (zie paragraaf 4.4.).

Elke intraveneuze ijzertoeediening wordt geassocieerd met een risico op een overgevoeligheidsreactie. Daarom moet het aantal enkelvoudige i.v. toedieningen tot het minimum beperkt worden om op die manier het risico op het optreden van overgevoeligheidsreacties te minimaliseren.

Dosering

Het bepalen van de dosering van Monofer gaat stapsgewijs: [1] vaststellen van de individuele ijzerbehoefte en [2] berekening en toediening van de ijzerdosis of -doses. Deze stappen kunnen worden herhaald nadat [3] het effect op de ijzeraanvulling is vastgesteld.

Stap 1: Bepaling van de ijzerbehoefte:

De ijzerbehoefte kan worden bepaald door gebruik te maken van de Vereenvoudigde Tabel (i) of de hieronder staande Ganzoni-formule (ii).

De ijzerbehoefte wordt uitgedrukt in mg elementair ijzer.

i. Vereenvoudigde Tabel:

Tabel 1. Vereenvoudigde tabel

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Patiënten met lichaamsgewicht <50 kg	Patiënten met lichaamsgewicht 50 kg tot <70 kg	Patiënten met lichaamsgewicht ≥70 kg
≥10	≥6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. De Ganzoni-formule:

Tabel 2. De Ganzoni-formule

$\text{Ijzerbehoefte} = \text{Lichaamsgewicht}^{(A)} \times (\text{Streef Hb}^{(D)} - \text{Werkelijk Hb})^{(B)} \times 2,4 + \text{Ijzervoorraad}^{(C)}$
$\begin{matrix} \text{[mg ijzer]} & & \text{[kg]} & & \text{[g/dl]} & & \text{[mg iron]} \end{matrix}$

- (A) Het wordt aanbevolen om voor obese patiënten het ideale lichaamsgewicht van de patiënt en voor zwangeren het gewicht van vóór de zwangerschap te gebruiken. Voor alle andere patiënten moet het daadwerkelijke lichaamsgewicht worden gebruikt. Het ideale lichaamsgewicht kan op een aantal manieren worden berekend bij voorbeeld door het gewicht bij een BMI van 25 te berekenen dat wil zeggen ideaal lichaamsgewicht = 25x (lengte in m)²
- (B) Om het Hb-gehalte van [mM] in [g/dl] om te zetten moet u het Hb in [mM] vermenigvuldigen met de factor 1,61145
- (C) Voor personen met een lichaamsgewicht van meer dan 35 kg is de ijzervoorraad 500 mg of meer. Voor kleine vrouwen vormen ijzervoorraden van 500 mg de onderste limiet. Sommige richtlijnen suggereren om ijzervoorraden van 10-15 mg/kg lichaamsgewicht te hanteren.
- (D) In de Ganzoni-formule wordt als standaard streefwaarde van het Hb 15 g/dl gebruikt, dat wil zeggen 9,3 mmol/l. In speciale gevallen zoals zwangerschap kan het gebruik van een lagere streefwaarde voor het hemoglobine overwogen worden.

iii Vaste ijzerbehoefte:

Er wordt aan de patiënt een vaste dosis van 1000 mg gegeven waarna opnieuw wordt nagegaan of er nog meer ijzer nodig is volgens “Stap 3: Beoordeling van het effect van de ijzeraanvulling”. Voor het berekenen van de ijzerbehoefte moet bij patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg de Vereenvoudigde Tabel of de Ganzoni-formule worden gebruikt.

Stap 2: Berekening en toediening van de maximale individuele ijzerdosering(en)

Nadat de ijzerbehoefte op de hierboven beschreven manier is vastgesteld, moet bij het toedienen van de hierbij passende dosering(en) Monofer met de volgende punten rekening worden gehouden:

De totale dosis per week mag niet meer zijn dan 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht.

Een enkelvoudige infusie Monofer mag niet meer zijn dan 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht.

Een enkelvoudige bolusinjectie Monofer mag niet meer dan 500 mg ijzer bevatten.

Stap 3: Beoordeling van het effect van de ijzeraanvulling:

De behandelend arts moet een herbeoordeling, inclusief bloedtests uitvoeren, gebaseerd op de toestand van de individuele patiënt. Om het effect van de IV-ijzerbehandeling te evalueren, moet het

Hb-gehalte minstens 4 weken na de laatste Monofer toediening worden bepaald. Op die manier is er voldoende tijd voor erythropoëse en het biologisch benutten van het ijzer. Als de patiënt nog verdere aanvulling van ijzer nodig heeft, moet de ijzerbehoefte opnieuw berekend worden.

Kinderen en adolescenten:

Het gebruik van Monofer bij kinderen en adolescenten <18 jaar wordt niet aanbevolen omdat er niet voldoende gegevens zijn met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening:

Monofer moet langs intraveneuze weg ofwel door injectie ofwel door infusie worden toegediend.

Monofer moet niet tegelijk met orale ijzerpreparaten gebruikt worden omdat de resorptie van oraal gegeven ijzer hierdoor verminderd kan worden. (zie rubriek 4.5).

Intraveneuze bolusinjectie:

Monofer kan als intraveneuze bolusinjectie tot 500 mg tot driemaal per week gegeven worden met een toedieningssnelheid tot 250 mg ijzer/minuut. Het kan onverdund of verdund met maximaal 20 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing worden toegediend.

Tabel 3: Toedieningssnelheden voor intraveneuze bolusinjectie

Volume Monofer	Overeenkomstige ijzer dosis	Toedieningssnelheid/ Minimum toedieningstijd	Frequentie
≤5 ml	≤500 mg	250 mg ijzer/minuut	1-3 maal per week

Intraveneuze infusie:

De hoeveelheid ijzer die nodig is, kan worden toegediend in de vorm van een enkel infuus Monofer tot 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht of als wekelijkse infusen tot de cumulatieve ijzerdosis is toegediend.

Als de ijzerbehoefte hoger is dan 20 mg/kg lichaamsgewicht, moet de dosering opgesplitst worden in twee toedieningen met een interval van ten minste een week. Het wordt aanbevolen om waar mogelijk bij de eerste toediening 20 mg/kg lichaamsgewicht te geven. De tweede toediening kan afhankelijk van het klinisch oordeel gegeven worden als de resultaten van de follow-up laboratoriumbepalingen bekend zijn.

Tabel 4: Toedieningssnelheden voor intraveneuze infusie

IJzer dosis	Minimale toedieningstijd
≤1000 mg	Meer dan 15 minuten
>1000 mg	30 minuten of meer

Monofer moet onverdund of verdund in een steriele 0,9% Natriumchloride oplossing geïnfundeed worden. Vanwege de stabiliteit moet Monofer niet verdund worden tot concentraties lager dan 1mg ijzer/ml (hierbij het volume van de derisomaltose-oplossing niet meegerekend) en het moet nooit verdund worden in meer dan 500 ml. Zie verder rubriek 6.6.

Injectie in het dialyseapparaat:

Monofer kan gedurende een dialysesessie direct via de veneuze tak van het dialyseapparaat worden toegediend volgens dezelfde procedures als weergegeven voor de intraveneuze bolusinjectie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Bekende ernstige overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten
- Anemie die niet het gevolg is van ijzerdeficiëntie (bijvoorbeeld hemolytische anemie)
- IJzerstapeling of stoornissen in het ijzergebruik (bijvoorbeeld hemochromatose, hemosiderose)
- Gedecompenseerde leveraandoening

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoelighedsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Overgevoelighedsreacties zijn ook gemeld na eerdere toedieningen van parenterale ijzercomplexen waarbij toen geen bijwerkingen optraden. Er zijn meldingen gedaan van overgevoelighedsreacties die verergerden tot Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasme dat een myocardinfarct kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Het risico is hoger voor patiënten met bekende allergieën met inbegrip van geneesmiddelallergieën, evenals voor patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig astma, eczeem of andere atopische allergie.

Er bestaat eveneens een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties op parenterale ijzercomplexen bij patiënten met immuun- of inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

Monofer mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Elke patiënt dient ten minste 30 minuten na elke injectie met Monofer te worden geobserveerd op het optreden van bijwerkingen. Wanneer er overgevoelighedsreacties of intolerantieverschijnselen optreden tijdens het toedienen, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt. Cardiorespiratoire reanimatiefaciliteiten en apparatuur voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1000 adrenalineoplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden moet indien nodig worden gegeven.

Parenteraal ijzer moet aan patiënten met een gestoorde leverfunctie slechts gegeven worden na een zorgvuldige kosten-batenanalyse. Het parenteraal toedienen van ijzer moet vermeden worden bij hepatisch disfunctioneren (alanine-aminotransferase en/of aspartaataminotransferase > 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde), waarbij ijzeroverload een precipiterende factor is, in het bijzonder bij Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Om ijzeroverload te vermijden wordt aanbevolen de ijzerstatus zorgvuldig te monitoren.

Parenteraal ijzer moet voorzichtig worden gebruikt in geval van acute of chronische infectie.

Monofer mag niet worden gebruikt bij patiënten met bacteriëmie.

Als een intraveneuze injectie te snel wordt toegediend kunnen hypotensieve periodes optreden.

Het toedienen van Monofer moet voorzichtig gebeuren om paraveneuze lekkage te voorkomen. Paraveneuze lekkage van Monofer bij de injectieplaats kan huidirritatie geven en een mogelijk langdurende bruine verkleuring ervan. Bij het optreden van paraveneuze lekkage moet het toedienen van Monofer onmiddellijk gestopt worden.

Monofer bevat tot 9,4 mg (0,41 mmol) natrium per dosis van 100 mg ijzer, wat overeenkomt met 0,47% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zoals bij alle parenterale ijzerpreparaten vermindert bij gelijktijdige toediening de absorptie van oraal ijzer.

Het optreden van een bruine verkleuring van het serum is gemeld in bloedmonsters die vier uur na het toedienen van grote hoeveelheden parenteraal ijzer (5 ml of meer) zijn genomen.

Parenteraal ijzer kan vals-verhoogde serumbilirubine en vals-verlaagde serumcalciumwaarden veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Monofer bij zwangere vrouwen vanuit een enkele studie waarin 100 zwangere vrouwen aan het middel zijn blootgesteld. Er moet daarom een zorgvuldige risico-batenanalyse worden uitgevoerd voordat Monofer toegediend wordt tijdens de zwangerschap.

Een ijzerdeficiëntieanemie die zich in het eerste trimester van de zwangerschap voordoet, kan in veel gevallen worden behandeld met orale ijzersupplementen. Behandeling met Monofer moet worden beperkt tot het tweede en derde trimester als het voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor zowel moeder als foetus.

Na toediening van parenterale ijzerpreparaten kan foetale bradycardie optreden. Het is doorgaans van voorbijgaande aard en het gevolg van een overgevoeligheidsreactie bij de moeder. Tijdens intraveneuze toediening van parenterale ijzerpreparaten aan zwangere vrouwen dient de ongeboren baby zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Borstvoeding

Een klinische studie heeft uitgewezen dat de hoeveelheid ijzer van Monofer die overgaat in de moedermelk erg laag is. Er is geen effect van therapeutische doseringen Monofer te verwachten op pasgeborenen/kinderen aan wie borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Monofer op de vruchtbaarheid van de mens. Bij dierproeven bleek geen effect op de vruchtbaarheid na het toedienen van Monofer (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de tabel staan de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens het gebruik van Monofer in klinische studies en die afkomstig zijn uit de praktijk na het op de markt brengen ervan.

Acute, ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij het gebruik van parenterale ijzerpreparaten. Ze treden gewoonlijk binnen een paar minuten na het starten van de toediening op en worden in het algemeen gekenmerkt door het plotseling optreden van ademhalingsproblemen en/of

cardiovasculaire collaps; er zijn gevallen gerapporteerd met dodelijke afloop. Andere, minder ernstige vormen van acute overgevoeligheidsreacties, zoals urticaria en jeuk kunnen ook optreden. Tijdens de zwangerschap kan bij de foetus met het toedienen van parenterale ijzerpreparaten samenhangende bradycardie optreden.

Er kan tijdens een iv ijzerbehandeling soms een Fishbane reactie optreden, gekarakteriseerd door het rood worden van het gezicht, acute borst- en/of rugpijn en benauwdheid, soms met dyspneu. Dit kan lijken op vroege symptomen van een anafylactoïde/anafylactische reactie. Het infuus moet dan worden gestopt en de vitale parameters van de patiënt moeten worden gecontroleerd. Deze symptomen verdwijnen kort nadat de ijzertoeiening is gestopt. Typerend voor deze verschijnselen is dat ze niet opnieuw optreden als de toediening met een lagere infusiesnelheid wordt hervat.

Na het op de markt brengen zijn ook er meldingen geweest van verkleuring van de huid op enige afstand van de infusieplaats.

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische studies en postmarketingervaringen

Orgaansysteem	Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers	Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers	Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers	Niet bekend
Aandoeningen van het immuunsysteem		Overgevoeligheid, inclusief ernstige reacties	Anafylactoïde/a nafylactische reacties	
Aandoeningen van het zenuwstelsel		Hoofdpijn, paresthesie, smaakstoornis, wazig zien, bewustzijnsverlies, duizeligheid, extreme vermoeidheid	Dysfonie, attack, tremor, veranderde geestestoestand	
Cardiale aandoeningen		Tachycardie	Aritmie	Kounis-syndroom
Vasculaire aandoeningen		Hypotensie, hypertensie		
Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen		Pijn op de borst, dyspneu, bronchospasmen		
Gastro-intestinale aandoeningen	Misselijkheid	Buikpijn, overgeven, dyspepsie, constipatie, diarree		
Aandoeningen van de huid en het subcutane weefsel	Huiduitslag	Jeuk, urticaria, rood worden van de huid, zweten, dermatitis	Angio-oedeem	Verkleuring van de huid op enige afstand
Aandoeningen in het metabolisme en op het gebied van de voeding		Hypofosfatemie		
Aandoeningen van de		Rugpijn, myalgie, artralgie, spierspasmen		

skeletmusculatuur en het bindweefsel				
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de injectieplaats.	Reactie op de injectieplaats*	Pyrexie, koude gevoel/ rillen, infectie, lokale vaatontstekingsreactie, afschilfering van de huid	Malaise, influenza-achtige ziekte**	
Laboratorium waarden		Verhoogde waarden van leverenzymen		

*Hierbij zijn inbegrepen de volgende voorkeurstermen zoals erytheem van de injectieplaats, het opzwellen van of een brandend gevoel op de injectieplaats, pijn op of kneuzing en verkleuring van de injectieplaats, extravasatie, irritatie of reactie van de injectieplaats. **Influenza-achtige ziekte die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Er kunnen ook vertraagde reacties optreden na het gebruik van parenterale ijzerpreparaten en deze kunnen ernstig zijn. Ze worden gekenmerkt door artralgie, spierpijn en soms koorts. Het begin ervan varieert van enkele uren tot vier dagen na de toediening. De symptomen duren in het algemeen twee tot vier dagen en verdwijnen spontaan of na het gebruik van eenvoudige pijnstillers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het ijzer(III)derisomaltose in Monofer heeft een lage toxiciteit. Het preparaat wordt goed verdragen en de kans op toevallig overdoseren is minimaal.

Overdosering kan leiden tot ophoping van ijzer in de opslaglocaties, wat uiteindelijk hemosiderose tot gevolg kan hebben. Het controleren van de ijzerparameters zoals serumferritine kan bijdragen aan het herkennen van ijzerstapeling. Ondersteunende maatregelen zoals het toedienen van chelaatbinders kunnen in dat geval genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: IJzer parenteraal preparaat, ATC-code: B03AC

Monofer oplossing voor injectie is een colloïde waarbij het ijzer sterk gebonden is in bolvormige ijzerkoolhydraatdeeltjes. Dankzij de wijze waarop het ijzer in Monofer complex is gebonden, wordt het ijzer op een gecontroleerde wijze via vertraagde afgifte biologisch beschikbaar om zich aan ijzerbindende eiwitten te binden, met een kleine kans op vrij ijzer.

Elk deeltje bestaat uit een matrix van ijzer(III)-atomen en derisomaltose met een gemiddeld

molecuulgewicht van 1000 Da en een smalle verdeling in het moleculair gewicht waarbij mono- en disacchariden vrijwel afwezig zijn.

INN-naam: IJzer(III)derisomaltose (ook bekend als ijzer(III)isomaltoside-1000)

Door chelaatvorming van ijzer(III) met het koolhydraat ontstaan deeltjes met een structuur gelijkend op die van ferritine. Deze structuur biedt, naar wordt verondersteld, bescherming tegen de toxiciteit van ongebonden anorganisch ijzer(III).

Het ijzer is beschikbaar in niet-ionogene wateroplosbare vorm in een waterige oplossing met een pH tussen 5,0 en 7,0.

Bewijs voor een therapeutische respons kan binnen enkele dagen na toediening van Monofer gevonden worden in de vorm van een toename van het reticulocytengetal. Door de langzame afgifte van biologisch beschikbaar ijzer bereikt de serumferritinespiegel enige dagen na het intraveneus toedienen van Monofer zijn hoogste punt om langzaam, na weken, weer terug te keren tot de baseline.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Monofer is onderzocht in verschillende therapeutische gebieden, waarbij het noodzakelijk was om ijzertekort met IV-ijzer te corrigeren. De belangrijkste studies worden hieronder in meer detail beschreven.

Ijzergebreksanemie buiten het gebied van de chronische nierziekten.

De P-Monofer-IDA-01 studie was een open-label, vergelijkende, gerandomiseerde, multicenter "non-inferiority"-studie, gedaan bij 511 patiënten met ijzergebreksanemie. De patiënten werden at random 2:1 over Monofer dan wel ijzersucrose verdeeld. Van de gerekruteerde patiënten was 90% vrouw. Monofer werd gedoseerd volgens de hierboven in rubriek 4.2. beschreven "Vereenvoudigde Tabel" en de dosering van het ijzersucrose werd berekend met behulp van de Ganzoni-formule en als 200 mg infuus toegediend. Het primaire eindpunt was het gedeelte van de patiënten met een Hb-toename van ≥ 2 g/dl vanaf de baseline, op enig moment tussen week 1 en week 5. Van de met Monofer behandelde patiënten bereikte een groter gedeelte het primaire eindpunt dan van degene die ijzersucrose toegediend hadden gekregen, respectievelijk 68,5% en 51,6% (FAS, $p < 0,0001$).

De P-Monofer-IDA-03 studie was een open-label, vergelijkende, gerandomiseerde, multicenter studie uitgevoerd in 1512 patiënten met ijzergebreksanemie. De patiënten werden at random 2:1 verdeeld en kregen ofwel Monofer 1000 mg geïnfundeerd in 20 minuten (1009 personen) ofwel ijzersucrose toegediend als 200 mg iv injecties tot een cumulatieve dosis van 1000 mg was bereikt (503 personen). Wat betreft het co-primaire eindpunt werkzaamheid bedroeg het verschil van de baseline tot week 8 voor het Hb 2,49 g/dl in de Monofergroep en 2.49 g/dl in ijzersucrose groep. Het geschatte verschil in behandeling (95% BI) tussen ijzerisomaltoside en ijzersucrose was 0,00 g/dl [-0,13;0,13]. Omdat de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het behandelingsverschil boven de -0,5 g/dl lag, werd "non-inferiority" geconcludeerd. Wat betreft het co-primaire eindpunt veiligheid werden bij 3 behandelingen van de 989 personen (0,3%) in de isomaltoside groep de bijwerkingen die naar voren kwamen, beoordeeld en door het beoordelingspanel gekwalificeerd als ernstige of heftige overgevoelighedsreacties. Het 95% betrouwbaarheidsinterval was [0,06%;0,86%] en omdat de bovengrens $< 3\%$ was, werd de primaire veiligheidsdoelstelling beschouwd als zijnde bereikt. In de ijzersucrose groep traden bij 2 behandelingen van de 494 personen (0,4%) ernstige of heftige overgevoelighedsreacties op en deze werden na beoordeling door het beoordelingspanel ook als zodanig gekwalificeerd. Het risicoverschil tussen ijzerisomaltoside en ijzersucrose werd geschat op -0,10 % [95% CI:0,91;0,71].

Nefrologie

Niet dialyse afhankelijke chronische nierziekte

De P-Monofer-CKD-02 studie was een openlabel, vergelijkende, gerandomiseerde, multicenter, "non-inferiority"-studie, gedaan bij 351 niet van dialyse afhankelijke (NDD) chronische nierpatiënten

(CKD) met ijzergebrek. De patiënten werden at random 2:1 verdeeld over Monofer dan wel oraal ijzersulfaat. Het ijzersulfaat werd toegediend in een hoeveelheid overeenkomend met 100 mg elementair ijzer 2 maal per dag (200 mg per dag) gedurende 8 weken. De patiënten in de Monofergroep werden at random in twee groepen verdeeld en kregen ofwel een enkelvoudige infusie van 1000 mg ofwel bolusinjecties van 500 mg. Monofer was niet alleen “non-inferior” ten opzichte van oraal ijzer in week 4 ($p < 0,001$), maar vertoonde ook ononderbroken een superieure toename van het Hb vergeleken met oraal ijzer vanaf week 3 tot het einde van de studie in week 8 ($p = 0,009$ in week 3).

De P-Monofer-CKD-04 studie was een open-label, vergelijkende, gerandomiseerde, multicenter studie, gedaan bij 1538 niet van dialyse afhankelijke (NDD) chronische nierpatiënten (CKD) met ijzerebreksanemie (IDA). De patiënten werden at random 2;1 verdeeld over Monofer en ijzersucrose. Er werd 1000 mg Monofer in 20 minuten geïnfundeed (1027 personen) of ijzersucrose toegediend in de vorm van herhaalde intraveneuze injecties van 200 mg tot een cumulatieve dosis van 1000 mg bereikt werd (511 personen). Wat betreft het co-primaire eindpunt werkzaamheid was de verandering in week 8 van het Hb in de Monofergroep 1,22 g/dl en in de ijzersucrosegroep 1,14 g/dl. Het geschatte behandelingsverschil was 0,08 g/dl [95% BI: -0,06;0,23]. Omdat de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (BI) boven de -0,5 g/dl lag, werd “non-inferiority” geconcludeerd. Wat betreft het co-primaire eindpunt veiligheid werden bij 3 behandelingen van de 1019 personen (0,3%) in de isomaltoside groep de bijwerkingen die naar voren kwamen, beoordeeld en door het beoordelingspanel gekwalificeerd als ernstige of heftige overgevoeligheidsreacties. Het 95% betrouwbaarheidsinterval was [0,06%;0,86%] en omdat de bovengrens $< 3\%$ was, werd de primaire veiligheidsdoelstelling geacht te zijn bereikt. Door het beoordelingspanel werden geen van de in de ijzersucrose groep optredende ernstige of heftige overgevoeligheidsreacties als zodanig beoordeeld. Het risicoverschil tussen ijzerisomaltoside en ijzersucrose werd geschat op 0,29 % [95% BI:0,19;0,77].

Dialyse afhankelijke chronische nierziekte

De P-Monofer-CKD-03 studie was een open-label, vergelijkende, gerandomiseerde, multicenter, “non-inferiority”-studie, gedaan bij 351 hemodialysepatiënten, at random 2:1 verdeeld over Monofer of ijzersucrose. De patiënten kregen gerandomiseerd ofwel een enkelvoudige injectie met 500 mg Monofer of 500 mg Monofer verdeeld over meerderen doses of 500 mg ijzersucrose verdeeld over meerdere doses. Beide behandelingen gaven een vergelijkbare werkzaamheid te zien, waarbij het Hb van meer dan 82% van de patiënten binnen de streefwaarden viel (non-inferiority, $p=0,01$).

Oncologie

Met kanker samenhangende anemie

De P-Monofer-CIA-01 studie was een open-label, vergelijkende, gerandomiseerde, multicenter, “non-inferiority”-studie, gedaan bij 350 kankerpatiënten met anemie at random 2:1 verdeeld over Monofer en oraal ijzersulfaat toegediend in een hoeveelheid overeenkomend met 2 maal 100 mg elementair ijzer per dag (200 mg per dag) gedurende 12 weken. De patiënten in de Monofergroep werden at random verdeeld en kregen ofwel een infusie van maximaal 1000 mg in een enkele dosis gegeven in 15 minuten ofwel bolusinjecties van 500 mg in 2 minuten. Het primaire eindpunt was de verandering van de hemoglobineconcentraties in week 4 ten opzichte van de baseline. Monofer was “non-inferior” ten opzichte van oraal ijzer in week 4 ($p < 0,001$) en er werd een sneller begin van de Hb-respons geconstateerd bij de Monofer infusie.

Gastro-enterologie

Inflammatoire darmziekten

De P-Monofer-IBD-01 studie was een open-label, vergelijkende, gerandomiseerde, multicenter, “non-inferiority”-studie, gedaan bij 338 patiënten met een inflammatoire darmziekte, at random 2:1 verdeeld over Monofer en oraal ijzersulfaat, toegediend in een hoeveelheid overeenkomend met 2 maal 100 mg oraal elementair ijzer per dag (200 mg per dag) gedurende 8 weken. De patiënten in de Monofergroep werden at random in twee groepen verdeeld en kregen ofwel een infusie van maximaal 1000 mg in een enkele dosis gegeven in 15 minuten ofwel bolusinjecties van 500 mg in 2 minuten. Er werd een gemodificeerde Ganzoni-formule toegepast om de benodigde hoeveelheid intraveneus ijzer te berekenen, waarbij het streef-Hb op slechts 13g/dl werd gesteld, resulterend in een gemiddelde

ijzerdosering van 884 mg elementair ijzer, vergeleken met een dosering van oraal ijzer in de vorm van 200 mg ijzersulfaat gedurende 8 weken (in totaal 11200 mg elementair ijzer).

Het primaire eindpunt was de verandering van de hemoglobineconcentraties in week 8 ten opzichte van de baseline. De activiteit van de aandoening bij deze patiënten was mild tot matig. Er kon geen “non-inferiority” wat betreft de verandering van het Hb in week 8 worden aangetoond. De waargenomen dosis-response relatie van Monofer suggereert dat de werkelijk benodigde dosis intraveneus ijzer te laag werd ingeschat bij gebruik van de gemodificeerde Ganzoni-formule. De Hb-respons rate (Hb-toename ≥ 2 g/dl) voor patiënten die > 1000 mg Monofer kregen was 93%.

Vrouwen en gezondheid

Postpartum

De P-Monofer-PP-01 studie was een open-label, vergelijkende, gerandomiseerde, single-center studie, gedaan bij 200 gezonde vrouwen bij wie na een enkelvoudige bevalling het bloedverlies meer bedroeg dan 700 ml en ≤ 1000 ml of met een postpartum hemorragie (PPH) >1000 ml en met een Hb $>6,5$ g/dl bij meting >12 uur na de bevalling. De vrouwen werden at random 1:1 verdeeld in een groep die een enkelvoudige dosis van 1200 mg Monofer ontving en een die de standaard medische verzorging kreeg. Het primaire eindpunt was het totaal van de verandering in de lichamelijke vermoeidheid in de 12 weken postpartum. Het verschil in het totaal van de verandering in de score van de lichamelijke vermoeidheid in de 12 weken postpartum was $-0,97$ ($p = 0,006$) ten gunste van Monofer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door de formulering van Monofer, waarbij het ijzer als een sterk gebonden complex aanwezig is, vindt een gecontroleerde en vertraagde afgifte plaats van het biologisch beschikbare ijzer aan de ijzerbindende proteïnen met een weinig risico op toxiciteit door vrij ijzer. Na het toedienen van een enkelvoudige dosis Monofer van 100 tot 1000 mg ijzer in farmacokinetische studies, werd het geïnjecteerde of geïnfundeerde ijzer uit het plasma verwijderd met een halfwaardetijd variërend van 1 tot 4 dagen. De renale klaring van ijzer was te verwaarlozen.

Na intraveneuze toediening wordt ijzerderisomaltose snel opgenomen door de cellen van het reticulo-endotheliaalsysteem (RES), in het bijzonder in de lever en milt, van waaruit het ijzer langzaam wordt vrijgegeven.

Het circulerende ijzer wordt uit het plasma verwijderd door de cellen van het reticulo-endotheliaalsysteem, die het complex ontbinden in de componenten ervan, te weten ijzer en derisomaltose. Het ijzer wordt onmiddellijk gebonden aan de beschikbare proteïnedeeftjes onder vorming van hemosiderine of ferritine, de fysiologische vorm waarin de ijzervoorraad wordt opgeslagen of er vindt, weliswaar in mindere mate, binding aan het transportmolecuul transferrine plaats. Dit ijzer, dat fysiologisch gecontroleerd wordt, vult het hemoglobine en de uitgeputte ijzervoorraden aan.

De uitscheiding van ijzer uit het lichaam is niet gemakkelijk en accumulatie ervan kan toxisch zijn. Door de omvang van het complex wordt Monofer niet via de nieren uitgescheiden. Kleine hoeveelheden ijzer worden uitgescheiden via de urine en de feces.

Derisomaltose wordt gemetaboliseerd of uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn meldingen van het ontstaan van embryonale misvormingen en vruchtdood bij niet anemische zwangere dieren na het toedienen van ijzercomplexen in hoge enkelvoudige dosering boven 125 mg ijzer/kg lichaamsgewicht. Als hoogste dosis voor klinisch gebruik wordt 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht aanbevolen.

In een fertiliteitsstudie met Monofer in ratten werd bij de in deze studie toegediende doseringen geen enkel effect gevonden op het vrouwelijk of mannelijk voortplantingsvermogen noch op de spermatogenetische parameters.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Zoutzuur (voor het instellen van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van de ampullen in de verkoopverpakking:
3 jaar

Houdbaarheid van de injectieflacons in de verkoopverpakking:
3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van primaire verpakking (onverdund):
Op basis van microbiologische overwegingen moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode die gehanteerd wordt om de injectieflacon/ampul te openen het risico op microbiologische besmetting uitsluit.

Als het product niet onmiddellijk wordt toegediend, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens de behandeling.

Houdbaarheid na verdunnen met steriele 0,9% natriumchlorideoplossing:
Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor de bewaarcondities van de klaargemaakte en verdunde oplossing zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type 1 glazen ampul
Verpakkingsgrootte: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 2 x 5ml, 5 x 5 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml
Type 1 glazen injectieflacon met chlorobutyl rubberen stop en aluminium afsluiting
Verpakkingsgrootte: 1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Inspecteer voor het gebruik de injectieflacons/ampullen visueel op sediment en beschadiging. Gebruik alleen de injectieflacons/ampullen die een homogene oplossing zonder sediment bevatten.

Monofer is uitsluitend voor eenmalig gebruik en ongebruikte oplossingen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale voorschriften.

Monofer mag alleen gemengd worden met steriele 0,9% natriumchlorideoplossing. Er mogen geen andere intraveneuze verdunningsoplossingen worden gebruikt. Er mogen geen andere therapeutische agentia worden toegevoegd. Zie voor de verdunningsinstructies rubriek 4.2.

De verdunde oplossing voor injectie moet voor gebruik visueel geïnspecteerd worden. Gebruik uitsluitend heldere oplossingen zonder sediment.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Denemarken

Neem voor informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Nederland

Cablon Medical B.V.
Klepelhoek 11
3833 GZ Leusden
Tel.: +31 (0)33 494 39 64

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 103070

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 2009

Datum van laatste verlenging: 26 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2, 4.1 en 4.4: 28 maart 2025